FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961 **THÈSE** N° 658

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger, Louis, Gustave, François LIZE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Décembre 1929, à LE LION-D'ANGERS (Maine-et-Loire)

présentée et soutenue publiquement le

EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA FONCTION ADRENO-CORTICALE DE L'ENFANT PAR L'ACTH-RETARD RÉSULTATS D'UN TEST AMBULATOIRE SIMPLIFIÉ CHEZ 129 ENFANTS NORMAUX

Président : Monsieur M. LELONG (Professeur)

D. P. TAIB
8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°
1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Roger, Louis, Gustave, François LIZE
Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 3 décembre 1929
à Le Lion-d'Angers (Maine et Loire)

-:-

Présentée et soutenue publiquement

le

-:-

EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA FONCTION ADRENO-CORTICALE DE L'ENFANT PAR L'ACTH-RETARD RESULTATS D'UN TEST AMBULATOIRE SIMPLIFIE CHEZ 129 ENFANTS NORMAUX

-:-

Président : Monsieur M. LELONG (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.

220/62

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMANN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	SICARD (A)
	(Cochin	QUENU (J)
	(Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine	GOSSET (J)
	(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
		CORDIER (G)
		LORTAT-JACOB
		LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E. Mal)		LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON(I
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr. s. ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr. s. ch. POLONOVSKI (J) m. conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H) m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	ABOULKER (P)		GRASSET (J)
	AMELINE (A)	Clinique obstétricale	MAYER (M)
	HUGUIER (J)		RAVINA (J)
Clinique chirurg.	OLIVIER (C)	Clinique ophtalmol.	DESVIGNES (P)
	PADOVANI (P)		OFFRET (G)
	POILLEUX (F)	Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
	ROUX (M)		
	VERNE (J.M)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
	HAGUENEAU (J) pr.s.ch.		
Clinique médicale	DOMART (A)	Clinique psychiatrique	BARUK (H)
	PERRAULT (M)		
	RAMBERT (P)	Clinique urologique	KUSS (R)
	THIEFFRY (S)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs ..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires ..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie cette thèse,

A mon Père,

A ma Mère,

En témoignage d'affection et de fidèle reconnaissance pour pour leur aide et leur bonté qui ont permis la réalisation de ma tardive vocation médicale

A mes Grands-Parents,

A mes Frères et Soeurs,

A toute ma Famille et à mes Amis,

Qui m'ont tous entouré d'affection pendant mes longues années d'études.

Plus particulièrement à mon Cousin et Ami, le Docteur Jean RIVRON, Ancien Chef de Clinique Médicale Infantile à la Faculté, dont l'exemple et les conseils m'ont fermement soutenu.

Je dédie cette thèse,

A mon Maître, le Professeur Marcel LELONG,

Professeur de Clinique de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-
de-Paul,
Officier de la Légion d'Honneur,

Avec mes sentiments très respectueux et très reconnaissants pour m'avoir fait profiter de son enseignement et m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur P. CANLORBE,

Médecin des Hôpitaux,

et à Monsieur le Docteur P. BORNICHE

Médecin-Assistant des Hôpitaux,

Qui m'ont accordé avec libéralité toutes les facilités et conseils indispensables à l'exécution de cette thèse,

A Monsieur le Docteur R. SCHOLLER,

Médecin-Biologiste du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de la Faculté,

Qui a bien voulu me guider pour le côté biochimique de l'exposé.

Je dédie cette thèse,

A mes Patrons des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur LELONG,
Monsieur le Professeur MICHON,
Monsieur le Professeur LACOMME,
Monsieur le Professeur LEMAIRE,
Monsieur le Professeur Agrégé POILLEUX,
Monsieur le Docteur CELICI,
Monsieur le Docteur OMBREDANNE,
Monsieur le Docteur LESOBRE,

A mes Maîtres de l'Hôpital d'Angers :

Monsieur le Professeur NAULLEAU,
Monsieur le Docteur BIGOT
(in memoriam)

EXPLORATION DYNAMIQUE
DE LA FONCTION ADRENO-CORTICALE DE L'ENFANT
PAR L'ACTH-RETARD
RESULTATS D'UN TEST AMBULATOIRE SIMPLIFIE
CHEZ 129 ENFANTS NORMAUX

-:-

INTRODUCTION

-:-

Entre 1955 et 1958, le Centre d'Endocrinologie Infantile de la Clinique de Puériculture de Paris (x) et le Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de Paris (xx) ont mis au point un test simplifié d'exploration de la fonction adrénocorticale de l'enfant par l'ACTH-retard. Dans une première étude publiée en 1957, les Professeurs, M. LELONG et M.F. JAYLE et leurs collaborateurs, P. CANLORBE. R. SCHOLLER et P. BORNICHE (1) proposaient un test ambulatoire comportant deux injections intra-musculaires d'ACTH. Phosphate de zinc (xxx) à 12 heures d'intervalle. Considérant que la réponse surrénalienne demeurait assez faible jusqu'à la 8ème heure après la deuxième injection, ils cherchèrent dans une seconde étude à simplifier la technique du test en injectant la dose d'ACTH-retard en une seule fois. Les dosages montrèrent que cette nouvelle technique était préférable, l'excrétion urinaire des métabolites hormonaux s'avérant légèrement plus forte, à dose totale égale, à condition de recueillir les urines dans la période d'excrétion "maximale" située entre

---

(x) 74 avenue Denfert-Rochereau - Paris 14e
(xx) 26 boulevard Brune, Paris 14e
(xxx) "Cortrophine-Retard" Les Laboratoires de l'Endopancrine.

la 8ème et le 32ème heure après l'injection dans les nouvelles conditions du test. Les résultats de ce travail furent publiés en 1958 dans les Annales de Pédiatrie de la Semaine des Hôpitaux de Paris (2) et dans la thèse de M. ROURE (3). La technique adoptée portait alors sur 142 sujets : 31 enfants non pubères, 11 pubères. Pratiquée depuis sur 87 enfants, elle porte maintenant sur 129 enfants normaux (108 non pubères, 21 pubères) constituant à ce jour l'ensemble homogène numériquement le plus important parmi les travaux d'exploration de la fonction adréno-corticale de l'enfant par l'ACTH, du moins si l'on n'envisage que les méthodes de dosage des stéroïdes considérés actuellement comme valables.

Depuis 1958, les résultats de la statistique ainsi élargie ont fait apparaître des conclusions qui justifient le présent exposé :

- confirmation de la validité du "test ambulatoire simplifié",

- intérêt de ce test dynamique pour l'exploration de la fonction androgénique des surrénales, dont l'excrétion de base des 17-cétostéroïdes donne une appréciation insuffisante.

- intérêt pour la connaissance des développements non parallèles de la fonction métabolique et de la fonction androgénique des cortico-surrénales, avec l'âge et la croissance.

Le but de cet exposé est avant tout de justifier ces conclusions, mais il n'a pas paru utile , pour la meilleure compréhension du test, de situer celui-ci dans la

série des tests à l'ACTH. et de rappeler brièvement les idées actuelles sur le rôle de l'ACTH dans la stéroïdogénèse.

Finalement, le plan de l'exposé sera le suivant :

CHAPITRE I - Historique des techniques de stimulation adréno-corticale par l'ACTH

CHAPITRE II - Rappel de la biosynthèse des corticoïdes (avec le rôle de l'ACTH) et du métabolisme du cortisol et des androgènes surrénaux.

CHAPITRE III - Présentation de la technique du test. Méthodes de dosage.

CHAPITRE IV - Etude de la mise au point du test et critique de ses modalités.

CHAPITRE V - Commentaires sur les résultats obtenus chez 129 enfants normaux âgés de 2 mois à 17 ans.

-:-

CHAPITRE I :

-:-

LES DIVERSES EPREUVES DE STIMULATION ADRENO-CORTICALE PAR L'ACTH

-:-

A/ Chez l'Adulte :

Très brièvement exposée dans une étude effectuée chez l'enfant, l'historique des explorations dynamiques de la cortico-surrénale chez l'adulte n'est cependant pas inutile pour saisir l'évolution générale des techniques techniques dans le domaine des épreuves à l' ACTH. En 1948, THORN G.W. et FORSHAM P.H. (4) proposèrent d'utiliser les effets métaboliques de l'ACTH. pour tester l'insuffisance cortico-surrénale, leur premier test dit "test de 4 heures" était fondé sur la chute de plus de la moitié du taux des éosinophiles sanguins circulant, 4 heures après l'injection intra-musculaire de 25 U.I. d'ACTH. La chute des éosinophiles pouvant être provoquée par de nombreux facteurs (stress et adrénaline en particulier) le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires neutres ("17-CO.S.") avant et après stimulation, fut adjoint au test éosinophilique, tandis que l'injection unique d'ACTH était bientôt remplacée par 6 injections I.M. à intervalles de 6 heures, d'un total de 85 U.I. d'ACTH. afin de diminuer le risque

d'inactivation tissulaire. Dans le but d'obtenir une stimulation meilleure, avec une résorption moins sujette à critique, THORN et coll. (5 et 6) préconisèrent ensuite (1953) la perfusion endo-veineuse de 25 U.I. d'ACTH en 8 heures. En 1954, la spécificité du test bénéficia des améliorations apportées par SILBER et PORTER (7) au dosage des 17-21-OH-20 cétostéroïdes ("17-OHS") En cette même année R.I.S. BAYLISS et A.W. STEINBECK (8) proposaient l'emploi de l'ACTH-gel, en injection I.M.de 80 U.I. montrant que le maximum de concentration des "17-OH" plasmatiques, était obtenu au bout de 4 à 8 heures, le retour à la normale s'effectuant 12 heures plus tard. En 1955, JENKINS, FORSHAM et collaborateurs pratiquent un test ambulatoire avec 2 injections de 40 U.I. d'ACTH Gel purifié, à 12 heures d'intervalle, tandis que THORN et collaborateurs demeurent fidèles à l'ACTH endo-veineux avec deus perfusions en 48 heures. En 1957, J. de FILIPPIS et I.I. YOUNG (9) proposent l'injection unique de 100 U.I. d'ACTH-Gel, pour obtenir une stimulation maximale, tandis qu'EIK-NES (10) montre, en 1958, que l'injection unique de 40 U.I. d'ACTH-Gel ou d'ACTH-Zinc suffit à donner une stimulation intense, analogue à la perfusion de 25 U.I. d'ACTH en 8 heures. Parmi les auteurs français, M.F. JAYLE, J. DECOURT et collaborateurs (11), en 1959 comparent le test endo-veineux de THORN et le test ambulatoire avec 2 injections de 40 U.I. d'ACTH-Zinc à 12 heures d'intervalle, chez des malades atteints de troubles surrénaux variés. Ils arrivent à la conclusion que le test ambulatoire est valable.

B/ Chez l'enfant

Comme chez l'adulte, l'évolution des

techniques s'est faite vers l'emploi de l'ACTH-retard par beaucoup d'auteurs, le souci de simplicité étant particulièrement impératif chez l'enfant, ne serait-ce qu'en raison des difficultés d'une perfusion endo-veineuse correcte. La première tentative de stimulation adréno-corticale chez l'enfant, fut effectuée chez le nouveau-né par Miss Eleanor VENNING (12) dès 1950 : étudiant les éosinophiles sanguins et les 17-cétostéroïdes urinaires avant et après stimulation par injection IM d'ACTH ordinaire, elle montra que le cortex surrénal du nouveau-né répondait à l'ACTH, donné à dose suffisante. Pour des raisons techniques, le travail que nous présentons ne comporte pas de stimulations du cortex surrénal chez le nouveau-né, aussi en terminerons-nous d'emblée avec les travaux concernant la période néo-natale, en rappelant l'étude de S. SEBOUK en 1955 (13) ; celle de BOGIN et Coll.(14) qui utilisèrent en cette même année, l'ACTH-gel chez 23 garçons nouveau -nés et obtinrent 13 fois une augmentation des 17 C.S. urinaires après stimulation par 4 à 8 U.I. d'ACTH. Surtout, en 1959-1960, l'étude d'Eleanor COLLE et R.A. ULSTROM (15) qui administrèrent de l'ACTH endo-veineux à 27 nouveau -nés normaux et nés à terme : ils obtinrent de grandes variations d'accroissement des chromogènes Portes-Silver totaux "C.P.S." empêchant toute interprétation précise de l'état du métabolisme du cortisol chez le nouveau-né avec toutefois ces deux conclusions : d'une part la réponse du "C.P.S." chez le nouveau-né est plus basse que ne l'indiquerait la petitesse du corps, d'autre part la proportion des métabolites libres du cortisol est plus forte qu'aux âges plus avancés, certains de ces métabolites libres étant particuliers au nouveau-né, comme le 6β-hydroxycortisol et

peut-être le 2α-hydroxy-cortisol.

- Chez les enfants de 2 mois à 16 ans, les tests ont été beaucoup plus nombreux : en 1952, FERRAZINI et collaborateurs (16) pratiquent le test de THORN des 85 U.I. en 6 injections I.M. chez 10 enfants de 3 à 12 ans et montrent que la réponse des "17-CO.S" exprimée en % des chiffres de base, est à peu près identique quel que soit l'âge. En 1953, BIAGI-CARLETTI et de BARBIERI (17) confirment cette conclusion chez 8 nourrissons de moins de 20 mois, cependant que SPECHLER et VESTERDAL (18) arrivent, la même année à un résultat identique après une étude portant sur 15 enfants de 2 à 12 ans "stimulés" par 24 U.I. d'ACTH en 4 injections I.M. En 1954, ELY, RAILE et KELLY (19) pratiquant la perfusion endo-veineuse de 25 U.I. d'ACTH en 8 heures chez 80 enfants âgés de 2 à 16 ans et dosant, 2 heures après, les "17-OH.S" plasmatiques selon la méthode de Nelson et Samuels montrent que la concentration plasmatique, quoique nettement augmentée (29, 8 µg/100 ml ± 11 µg pour une concentration de base de 12 µg/100ml) ne l'est pas d'une façon maximale puisque les concentrations obtenues sont plus fortes avec des perfusions de 100 U.I. En 1956, la majorité des auteurs qui prirent part au symposium, la fonction adréno-corticale chez l'enfant, dont les résultats furent publiés sous la direction de GARDNER (20) estima que le dosage des stéroïdes urinaires avant et après stimulation par l'ACTH était préférable au dosage des stéroïdes plasmatiques en particulier, en raison de la réalisation plus facile chez l'enfant des recueils et des dosages.

Enfin en 1957, BOGIN et collaborateurs poursuivant leurs travaux de 1955, obtin-

rent, avec l'ACTH-retard, une augmentation de plus de 50 pour 100 de l'excrétion uninaire des "17-OH.S" (C.P.S.) et des "17-CO.S" chez 24 garçons âgés de plus de 3 mois, tandis que M. LELONG, M.F. JAYLE, P. CANLORBE, R. SCHOLLER et P. BORNICHE (21) comparant les effets de l'ACTH ordinaire et de l'ACTH-Zinc dans une étude portant sur 142 enfants montraient que le test ambulatoire avec deux injections de 40 U.I. d'ACTH-Zn à 12 heures d'intervalle donnait toujours une réponse largement positive, à peu près maximale. Comme nous l'avons dit plus haut, les mêmes auteurs étudiaient également, durant cette même année, les résultats de l'injection unique d'ACTH-Zn et se rallaient finalement à cette méthode simplifiée en exposant une première justification et les premiers résultats en 1958.

-:-

CHAPITRE II

-:-

ROLE DE L'ACTH DANS LA BIOSYNTHESE DES CORTICOIDES

METABOLISME DU CORTISOL ET DES ANDROGENES SURRENAUX

-:-

A/ STEROIDOGENESE ET ACTH

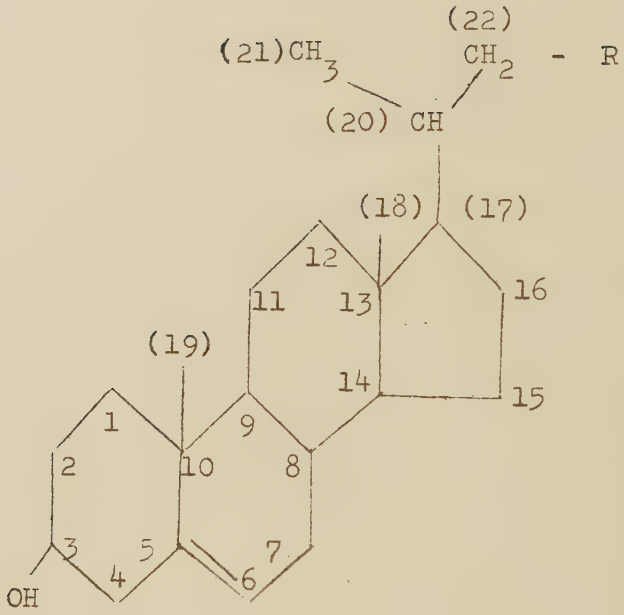
Les stéroïdes surrénaux sont synthétisés à partir d'un stérol préexistant, le cholestérol, dont le rôle précurseur est abondamment prouvé (22 et 23) quoiqu'il soit certain que la stéroïdogénèse soit réalisable sans passer par le cholestérol mais par un autre intermédiaire, le squalène-hydrocarbure synthétisable à partir d'acide acétique (ou d'acétates)

(voir formule page suivante)

Deux grands groupes de cortico-stéroïdes sont formés :

1°) les C.21-stéroïdes, dont les aboutissants sont constitués essentiellement par le cortisol (composé "F"), par la corticostérone (composé "B") et par l'aldostérone (ou 18 aldo-corticostérone).

2°) les C.19-stéroïdes surrénaux, qui sont les 17-céto-stéroïdes et forment les



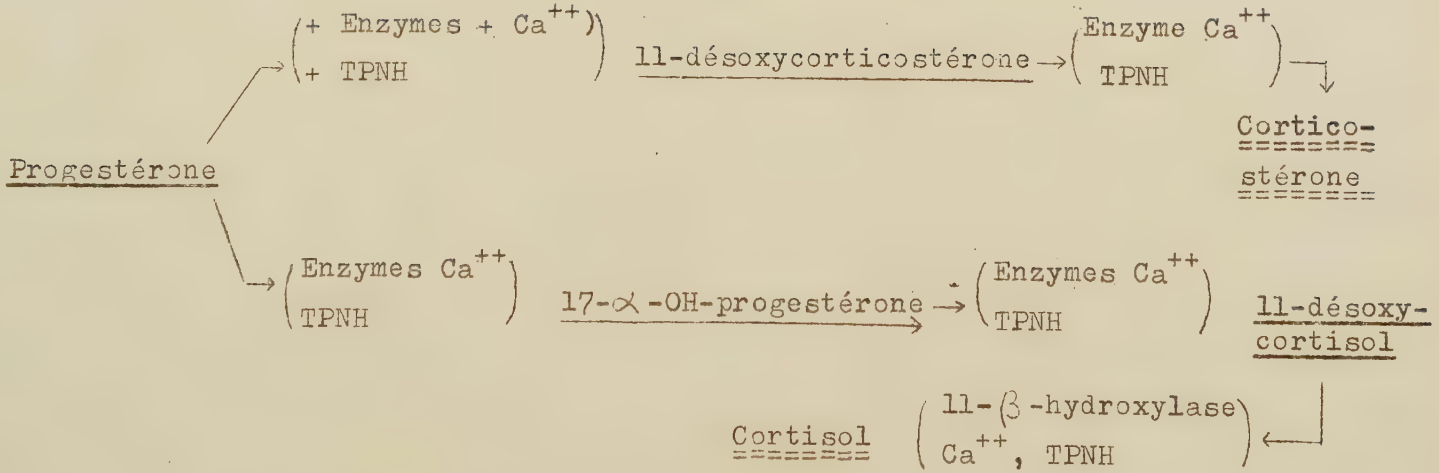
Cholestérol

androgènes surrénaux.

a) Synthèse des C.21-stéroïdes ; Le premier C.21-stéroïde formé est la $\Delta 5$-prégnénolone, par coupure, en C20-C22 , de la chaîne latérale du cholestérol (ou plutôt de stérols précurseurs transitoires, qui seraient des dérivés hydroxylés du cholestérol). En 1954, STONE, HECHTER, PINCUS montrèrent que l'ACTH intervenait indirectement dans cette réaction, selon un mécanisme qui était mal élucidé. Par la suite, HEARD et collaborateurs (24) apportèrent la preuve que l'ACTH devait avoir également un rôle à un stade plus avancé de la stéroïdogénèse au-delà de la progestérone (qui est le C-21 stéroïde immédiatement dérivé de la $\Delta 5$-prégnénolone par déplacement de la double liaison $\Delta 5$ sous l'action d'une 3α-ol dehydrogénèse). C'est à HAYNES et BERTHET (25) que revient le mérite de faire la lumière sur cette action de l'ACTH, en découvrant que les réactions enzymatiques de la stéroïdogénèse nécessitaient, outre les enzymes mitochondriaux en quantité suffisante, des ions Ca^{++} et du triphosphonucléotide hydrogène (TPNH) jouant le rôle de transporteur d'hydrogène et que l'ACTH augmentait précisément la quantité de TPNH disponible dans les cellules cortico-surrénales, surtout dans la zone réticulée et la frontière reticulo-fasciculaire :

(voir formule page suivante)

HAYNES et BERTHET s'attachèrent à élucider le rôle de l'ACTH dans la régénération du TPNH endogène à partir du TPN réduit résultant des réactions d'hydrogénation et, après avoir pensé à une action de l'ACTH sur une phosphorylase, ils proposèrent en 1958 le schéma suivant (26) :


Progestérone
(+ Enzymes + Ca++
+ TPNH)
11-désoxycorticostérone
(Enzyme Ca++
TPNH)
Cortico-
stérone
(Enzymes Ca++
TPNH)
17-α-OH-progestérone
(Enzymes Ca++
TPNH)
11-désoxy-
cortisol
Cortisol
(11-β-hydroxylase
Ca++, TPNH)

ACTH ⟶ Polypeptidisintermédiaires (?) ⟶ ($Y_1Y_1Y_2$)
Adénosime 3'5' monophosphaté
(ou "3'5' AMP")

Glucogènesurrénalien + 3'5' AMP ⟶ (phosphorylase)

glucose 1-P ⟶ (phosphométase) glucose 6 P

glucose 6-P + TPN ⟶ (glucose 6P-déhydrogénase) TPNH +

Ac phosphogluconique

KORITZ et PERON (27) confirmèrent les hypothèses de HAYNES et BERTHET, dans une étude sur la stéroïdogénèse in vitro dans le tissu surrénalien de Rat, montrant de plus que l'action de l'ACTH ne se résume sans doute pas au contrôle de la quantité de TPNH disponible dans le tissu surrénalien car la stéroïdogénèse est encore accrue dans du tissu en présence de TPNH en excès par l'adjonction d'ACTH, cependant que le tissu stimulé au maximum par l'ACTH réagit encore, in vitro, à un apport de TPNH exogène. Ils fournissent, de ces phénomènes, l'explication suivante :

L'apport de TPNH exogène agit en permettant l'utilisation de stérols précurseurs non utilisés par suite d'un taux de TPNH endogène trop faible malgré régénération intense sous l'effet de l'ACTH en excès. Inversement, le tissu surrénalien en présence de TPNH en excès est stimulé par de l'ACTH exogène en raison d'un contrôle que l'ACTH exercerait sur la quantité des stérols précurseurs libres pour la syn-

thèse : au total, le mode d'action de l'ACTH dans la biosynthèse des C21-stéroïdes peut actuellement être schématisé par le tableau suivant (p. 31).

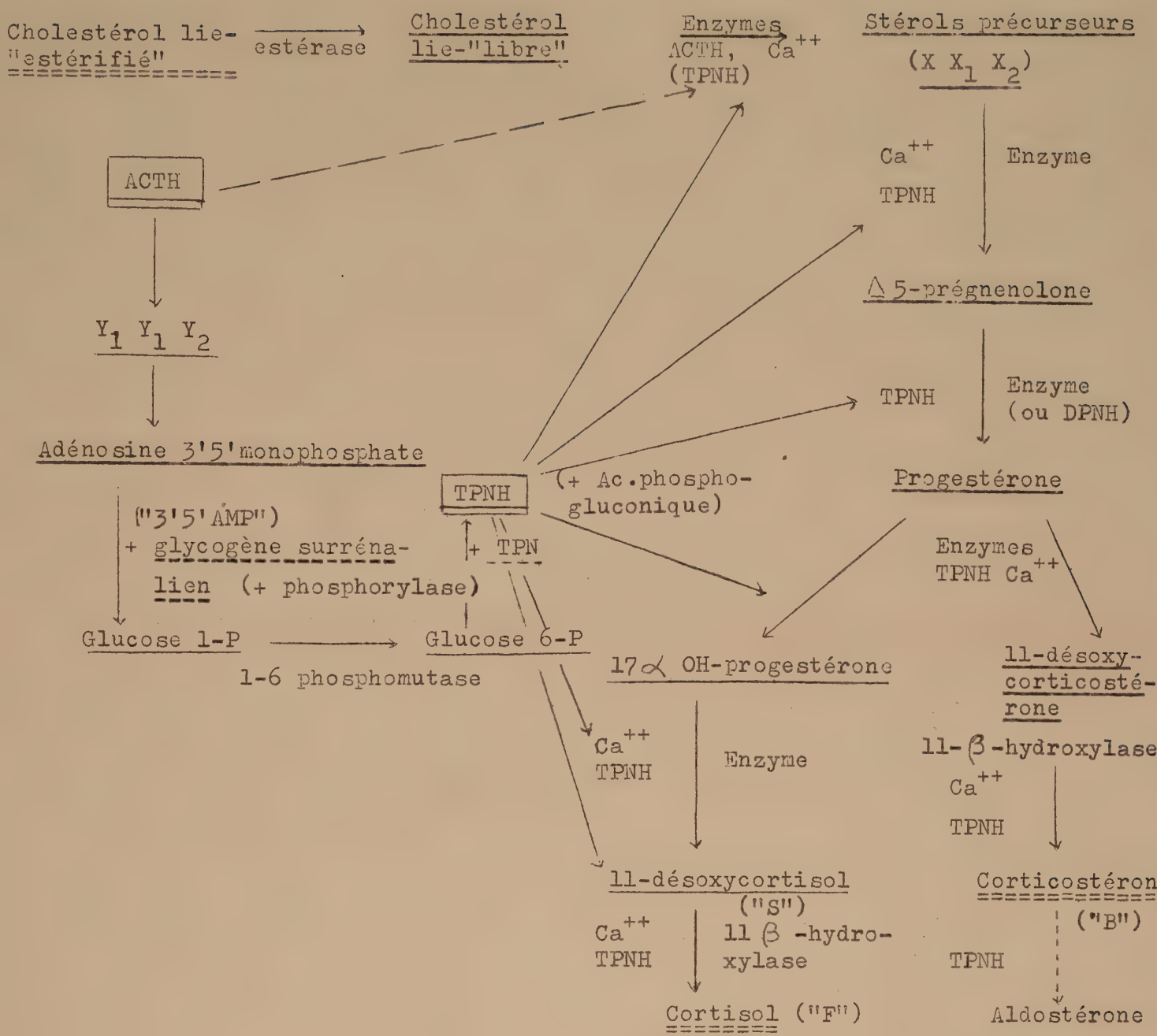
Ainsi l'ACTH agirait essentiellement en formant, par une série de réactions inconnues, de l'adénosine 3'5' monophosphaté, agent spécifique de la phosphorylation du glycogène surrénalien, contrôlant par son intermédiaire la quantité de TPNH et, subséquemment, les différents niveaux de la stéroïdogénèse, jusques et y compris la 11-β hydroxylation finale.

Ce dernier fait mérite d'être rapproché du contrôle que les 11 β-OH-stéroïdes circulants, en particulier, le cortisol exercent sur la sortie de l'ACTH pituitaire, rôle freinateur dont est démuni le 11-désoxycortisol ("S" de Reichstein) comme le montraient déjà en 1953 DORFMAN et UNGAR (28).

b) Synthèse des C19-stéroïdes surrénaux :

Moins bien connue que celle des C 21-stéroïdes, elle emprunterait pour R.I. DORFMAN (29) deux voies à partir du cholestérol, lui-même synthétisable évidemment à partir d'acétate :

- une première voie, normalement très peu utilisée par la surrénale, passerait par la progestérone, la 17 α-OH-progestérone, d'où 17α-OH-prégnénolone et isomères, d'où prégnanetriol et isomères, d'où par coupure de la chaîne latérale, trois C19 O2-stéroïdes isomères :
  - androstérone
  - épiandrostérone
  - étiocholanolone


Cholestérol lié- "estérifié"
estérase
Cholestérol lié-"libre"
Enzymes ACTH, Ca++ (TPNH)
Stérols précurseurs (X X1 X2)
ACTH
Ca++ TPNH
Enzyme
Y1 Y1 Y2
Δ5-prégnenolone
TPNH
Enzyme (ou DPNH)
Adénosine 3'5'monophosphate
("3'5'AMP") + glycogène surrénalien (+ phosphorylase)
TPNH
+ TPN
(+ Ac.phospho-gluconique)
Progestérone
Enzymes TPNH Ca++
Glucose 1-P
Glucose 6-P
1-6 phosphomutase
17α OH-progestérone
11-désoxy-corticostérone
Ca++ TPNH
Enzyme
11-β-hydroxylase
Ca++ TPNH
11-désoxycortisol ("S")
Corticostérone ("B")
Ca++ TPNH
11 β -hydroxylase
TPNH
Cortisol ("F")
Aldostérone

Il est possible que cette voie soit surtout utilisée dans le syndrome adréno-génital congénital, comme l'ont montré JAILER, GOLD et collaborateurs (29 bis).

La deuxième voie, propre aux surrénales est la formation directe d'un C 19-stéroïde par coupure de la liaison C17-C20 du cholestérol (ou d'un dérivé déhydroxylé transitoire) par une desmolase spécifique l'androgène formé est la déhydroepiandrostérone ("DHA") d'où dérivent les autres androgènes surrénaux:

- Δ4-androstène 3,17-dione ("androstènedione")
- 11β-hydroxy-"androsténedione"
- Δ4-androstène 3,11,17-trione ("adrénostérone", en très faible quantité chez l'homme, au contraire des bovidés).

Le rôle de l'ACTH dans la synthèse des C19-stéroïdes surrénaux est mal connu : l'action porte surtout sur la formation de 11β-hydroxy"androsténedione", peut-être par l'intermédiaire de TPNH : E. BLOCH, R.I. DORFMAN et G. PINCUS ont en effet montré que l'action de l'ACTH sur du tissu surrénalien humain se manifestait presque exclusivement par l'accumulation de cet androgène, DHA et androstènedione ne semblant pas influencés (29 ter).

B/ Métabolisme du cortisol et de la corticostérone

La connaissance du métabolisme du cortisol et de la corticostérone est un point important pour l'interprétation d'un test qui se propose de doser les métabolites urinaires de ces hormones.

- Dans le sang circulent essentiellement quatre hormones actives :

avant tout :

- le cortisol, composé F et son dérivé d'oxydation ménagée,

- la cortisone, composé E (qui est déjà un métabolite)

- la corticostérone, composé B et son dérivé d'oxydation ménagée

- la 11 déhydro-corticostérone, composé A (métabolite également)

Ces quatre hormones, F,E,B,A sont inactivées par des hydrogénations plus ou moins poussées, bien étudiées par GALLAGHER et collaborateurs (30, 31, 32) grâce à l'emploi de produits radio-actifs. Les hydrodérivés sont partiellement glucuronido-conjugués par les cellules hépatiques, plus faiblement d'ailleurs chez le nourrisson que chez l'enfant ou chez l'adulte. Hormones et surtout hydrodérivés inactifs sont excrétés par le rein, avec des clearances variables, soit sous forme libre, soit surtout sous forme glucuronido-conjuguée. Durant tout le catabolisme, la fonction liée au carbone en position 11 (normalement 11-hydroxy ou 11-oxy) n'est pas touchée et les aboutissants urinaires, chez le sujet normal, sont en fin de compte les suivants :

- hexa-dérivés de "F":"cortol" ou prégnane 3 α 11 beta, 17 α, 20 α 21 pentol "beta cortol" ou prégnane 3 α, 11 beta, 17 α, 20 beta, 21 pentol

- hexadérivés de E : "cortolone" ou 11 céto-prégnane 3 α, 17 α, 20 α, 21 tétrol

beta cortolone ou 11 céto prégnane 3α 17 α , 20 beta, 21 tétrol.

La plupart étant de forme 5 beta-H quoiqu'il existe des épimères 5 α -H appelés "Allo-dérivés".

- Tétradérivés de F : "urocortisol" ou "THF" ou "H4F" (hydrogénation du seul noyau A du cortisol)

- Tétra-hydrodérivés de "E" : urocortisone ou THE ou H4E, par hydrogénation du noyau A de la cortisone, avec ici encore prédominance des épimères 5 beta-H sur les Allo-dérivés 5 α -H.

En faible quantité chez le sujet normal, il faut encore citer parmi les métabolites urinaires des C21-stéroïdes :

- les hydrodérivés de "B" et "A" qui ne nous retiendront pas car ce ne sont pas des 17-OH-stéroïdes.

- le composé "U" de Reichstein, dérivé du cortisol par hydrogénation de la fonction 20-cétone.

- des 17-cétostéroïdes dérivés de la cortisone ou du cortisol, appartenant aux groupes de l'étiocholane et de l'androstane.

- enfin, le cortisol et la cortisone eux-mêmes, en très faible quantité par suite de leur clearance très faible.

Au total, deux faits se dégagent :

1°/ Le groupe des tétra-hydrodérivés est le plus important : ensemble THE, THF et Allo-THF portent plus de 50 pour 100 de

la radio-activité totale de l'extrait urinaire des cortico-stéroïdes "marqués".

2°/ le groupement α-cétolique tertiaire de la chaîne latérale est respecté dans les tétra-hydrodérivés qui demeurent, comme E et F, des 17-21 déhydroxy - 20 céto-stéroïdes. Il s'ensuit que la réaction de PORTER et SILBER qui dose les α-cétols tertiaires rend compte d'un groupe "THE, THF, Allo-THF, Allo-THE, E, F" qui représente plus de 50 pour 100 des métabolites du cortisol chez le sujet normal. Elle est donc un bon moyen d'investigation de la production de cette hormone.

C/ Métabolisme des androgènes surrénaux :

Les androgènes surrénaux : déhydroépiandrostérone (DHA) "Androsténedione", 11 beta-ol-"androsténedione" et, accessoirement adrénostérone, constituent les C19-stéroïdes que l'on trouve dans le sang de la veine surrénale humaine ou dans le cortex surrénalien foetal. Par hydrogénation du noyau A, la majeure partie de l'androstènedione et de DHA est métabolisé en étiocholanolone et androstérone, qui s'ajoutent ainsi dans les urines de l'homme, aux métabolites identiques dérivés de la testostérone.

Quant aux androgènes surrénaux du type C19 03-stéroïde (11 beta-hydroxyandrosténédione et adrénostérone), ils donnent également des dérivés de l'androstane ou de l'étiocholane mais la fonction 11-OH ou 11-oxy n'est pas touchée (comme dans le métabolisme du cortisol). Enfin, le rein excrète une petite quantité d'androgènes surrénaux tels quels,en particulier, le DHA sous forme de sulfate.

Au total, les 17-CO-stéroïdes sont d'origine complexe : métabolites de la testostérone, métabolites des androgènes surrénaux, accessoirement métabolites du cortisol. C'est dire que la réaction de Zimmerman, qui en permet le dosage global, donne lieu à une interprétation moins simple que celle de PORTER et SILBER pour les métabolites du cortisol.

-:-

CHAPITRE III

-:-

EXPOSE DE LA TECHNIQUE DU "TEST AMBULATOIRE SIMPLIFIE"

-:-

1 - l'ACTH-retard utilisé est l'ACTH-phosphate de Zinc préparé par les laboratoires "Organon" et "Endopancrine" à partir d'hypophyse de Porcs. L'addition du sel de zinc à l'hormone détermine une suspension complexe, stabilisée par un mélange avec une solution tampon adaptée à chaque lot de fabrication. Commercialisé sous le nom de "Cortrophine-Retard", le produit est présenté sous forme d'ampoules scellées contenant 40 U.I. d'ACTH.

2 - L'injection est faite en une seule fois dans les muscles de la fesse ; elle est pratiquement indolore. Chez les obèses toutefois, elle est pratiquée dans la masse musculaite du biceps, afin d'éviter les risques de mauvaise résorption du produit. (elle est alors légèrement douloureuse).

3 - La dose injectée est de 40 U.I. de 0 à 2 ans et de 80 unités après 2 ans.

4 - Le recueil des urines est un point capital de la technique les directives sui-

vantes sont donc remises aux parents avec 2 bocaux lorsque le test est pratiqué de façon ambulatoire:

a) "Dans le bocal n° 1, recueillir la totalité des urines de 24 heures, de 8 heures à 8 heures le lendemain matin.

Précautions importantes : avant le début du recueil, faire vider la vessie. A partir de ce moment, l'enfant urinera uniquement dans le bocal n° 1 jusqu'à la fin de la période de 24 heures, soit jusqu'à 8 heures le lendemain matin. Même s'il a uriné au réveil, il doit, à 8 heures précises, uriner une dernière fois dans le bocal n° 1.

b) Le lendemain, à X heures, faire pratiquer l'injection intra-musculaire d'ACTH-retard, 40 U.I. au-dessous de 2 ans, 80 U.I. à partir de cet âge.

c) Le jour même de l'injection, 8 heures précises après celle-ci, commencer à recueillir dans le bocal n° 2 la totalité des urines de 24 heures.

On observera pour ce second recueil des urines de 24 heures, les mêmes précautions que pour le premier : faire vider la vessie avant de commencer le recueil et faire uriner l'enfant dans le bocal exactement à la fin du recueil".

TECHNIQUE DE DOSAGE :

Mises au point par le Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de Paris, ce sont :

- pour le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires neutres ("17-CO.S") la réaction

de Zimmerman selon une modalité de la technique de CAHEN et SALTER (33).

- pour le dosage des chromogènes Porter-Silber ("C.P.S."ou 17-21 déhydroxy-20 cétostéroïdes) une modalité de la technique de Porter et Silber (34) qui a été exposée en 1957 par le Professeur M.F. JAYLE et collaborateurs (35).

Rappelons très brièvement ces techniques :

a) Dosage des "17-CO.S"neutres :

Hydrolyse chlorhydrique des produits conjugués; à pH 1
Extraction des 16-CO.S. par l'éther éthylique
Elimination des oestrogènes par la soude
Réaction de Zimmerman sur l'extrait sec des 17-CO.S repris par l'éthanol à 95°
Extraction chloroformique des chromogènes
Lecture photométrique à 520 mμ dans le quart d'heure qui suit l'extraction.

b) Dosage des "Chromogènes Porter-Silber" (C.P.S.) :

- hydrolyse des corticoïdes conjugués à pH 5,2 par la beta-glucuronidase du suc d'Escargot (Hélix Pomatia)

- Extraction chloroformique des corcicoïdes libres

- Elimination de pigments aberrants par la soude

- Action de la phénylhydrazine sur l'extrait chloroformique (réaction de Porter et Silber)

- Lecture photométrique de la coloration

obtenue, à 410 mμ

DOSAGE DE LA CREATININE

Le dosage de la créatinine dans les urines recueillies avant et après l'injection d'ACTH est utile pour contrôler l'exactitude des recueils. Malgré toutes les précautions prises (fixation d'un tube à la verge chez le nourrisson mâle, sondage chez le nourrisson féminin, collaboration des infirmières ou des parents chez les enfants plus grands) il peut en effet persister un doute, quelquefois sur l'exactitude d'un recueil qui doit correspondre rigoureusement à une excrétion de 24 heures. Le dosage de la créatinine des échantillons (méthode de Jaffé, modification de Folin (36) et sa comparaison avec l'élimination moyenne en 24 heures pour l'âge considéré permettent, soit de corriger les résultats en les ramenant au taux moyen de créatinine, soit d'écarter les cas où la créatinine excrétée s'écarte trop du taux normal :

ELIMINATION URINAIRE DE LA CREATININE
(g/24 heures)

Garçons et filles		Garçons		Filles	
0-6 mois	0,05	9ans	0,57	9 ans	0,57
12 mois	0,07	10 ans	0,63	10 ans	0,65
2 ans	0,12	11 ans	0,73	11 ans	0,65
3 ans	0,15	12 ans	0,85	12 ans	0,75
4 ans	0,25	13 ans	0,90	13 ans	0,85
5 ans	0,31	14 ans	0,93	14 ans	0,85
6 ans	0,35	15 ans	1,03	15 ans	0,89
7 ans	0,47	16 ans	1,06	16 ans	0,94
8 ans	0,52	17 ans	1,30	17 ans	0,98

-:-

CHAPITRE IV

MISE AU POINT ET CRITIQUE DU TEST

-:-

A/ Dose d'ACTH-Retard à injecter et horaire du recueil des urines :

Ces deux points étaient essentiels dans l'établissement du test. Pour résoudre les problèmes qu'ils posaient, il fut décidé d'administrer à 4 groupes d'enfants de plus de 5 ans respectivement 40, 80, 120 et 160 U.I. d'ACTH-Zn et de recueillir dans 12 bocaux correspondant chacun à une tranche de 4 heures, les urines émises durant les 48 heures qui suivent l'injection. Dans chaque cas furent notés (Tableau I et Figures I, II, III, IV) :

- la valeur de l'excrétion des chromogènes Porter-Silber (C.P.S.) pour chaque bocal et tout spécialement la plus forte excrétion que nous appellerons "concentration maximale".

- l'heure du début de l'émission urinaire correspondant au bocal contenant la "concentration maximale"

- les heures-limites d'émission urinaire entre lesquelles l'excrétion des C.P.S. est de 60 pour 100 au moins de la "concentration maximale", pour chaque tranche de 4 heures (les bocaux entre ces limites correspondant à l'"aire maximale" d'excrétion des C.P.S.)

Dans ces conditions, il apparaît qu'une "aire maximale" s'étend en moyenne sur 24 heures et approximativement de la 8ème à la 32ème heure pour les stimulations par 80, 120 et 160 U.I. d'ACTH

Pour la stimulation par 40 U.I., l'aire maximale est plus précoce (4ème heure) et plus courte (16 heures) mais un regard sur les chiffres de l'augmentation absolue des C.P.S. excrétés en 24 heures suffit pour se rendre compte que c'est entre les stimulations par 80, 120 et 160 U.I. que le choix doit d'établir si l'on veut une réponse maximale ou para-maximale, reflétant bien la capacité fonctionnelle des cortico-surrénales. Pour l'établissement de ce dernier point c'était évidemment la comparaison d'un groupe à l'autre des "concentrations maximales" moyennes et des Δ (C.P.S.) moyens qui s'imposait. Or ces dernières grandeurs sont les suivantes :

a) Avec 40 U.I.-"concentration maximale" moyenne = 4,95 mg (de la 8ème à la 12ème heure)

- Δ(C.P.S. moyen = 12,6 mg pour 24 heures (de la 8ème à la 32ème heure)

b) Avec 80 U.I.- "concentration maximale" moyenne = 5,52 mg (de la 16ème à la 20ème heure)

- Δ(CPS) moyen = 23,6 mg pour 24 heures (8ème à 32ème heure)

c) Avec 120 U.I.- "concentration maximale" moyenne = 8,11 mg (20ème à 24ème heure)

TABLEAU I

STIMULATION PAR 40 U.I. d'ACTH-Zn (4 cas)				
Observation Age	Concentration maximale (x) des "C.P.S."	Début de l'aire d'excrétion maxim.	Durée de l'aire maximale	Augmentation absolue des CPS en 24h. (xx)
n°1 9 à 3 m.	3,9 mg	4ème heure	24 h.	+ 15,2 mg
n°2 11 ans	3,2 mg	6ème "	16 h.	+ 6 mg
n°3 14 a.3 m.	6,6 mg	4ème "	16 h.	+ 19,8 mg
n°4 15 ans	7,6 mg	4ème "	8 h.	+ 9,7 mg

Observation Age	Concentration maximale (x) des "C.P.S."	Début de l'aire d'excrétion maxim.	Durée de l'aire maximale	Augmentation absolue des CPS en 24h(xx)
STIMULATION par 80 U.I. d'ACTH (8 cas)				
n°1 5 a.	5,0 mg	12ème h.	20 h.	+ 21,80 mg
n°2 5 a.	5,2 mg	12ème h.	24 h.	+ 19 mg
n°3 8 a 3 m.	5,4 mg	4ème h.	28 h.	+ 26,6 mg
n°4 11 a.	6,5 mg	12ème h.	16 h.	+ 22 mg
n°5 11 a.	6,5 mg	12ème h.	36 h.	+ 26,8 mg
n°6 15 a. 10 m	8,2 mg	12ème h.	28 h.	+ 32,2 mg
n°7 15 a.	7,1 mg	4ème h.	24 h.	+ 25,9 mg
n°8 15 a.	5,7 mg	8ème h.	12 h.	+ 14,7 mg
STIMULATION PAR 120 U.I. d'ACTH (4 cas)				
n°1 11 a.	8,3 mg	16ème h.	20 h.	+ 31 mg
n°2 13 a.	6,4 mg	4ème h.	28 h.	+ 46,6 mg
n°3 14 a 3 m.	10,5 mg	4ème h.	28 h.	+ 25,5 mg
n°4 15 a 6 m.	11,7 mg	8ème h.	24 h.	+ 55,4 mg

STIMULATION par 160 U.I. d'ACTH (3 cas)				
Observation Age	Concentration maximale (x) des "C.P.S."	Début de l'aire d'excrétion maximale	Durée de l'aire maximale	Augmentation absolue des CPS en 24h(xx)
n°1 12 a.	9,7 mg	8ème heure	24 h.	+ 47,7 mg
n°2 14 a.	7,9 mg	12ème heure	20 h.	+ 34,8 mg
n°3 17 a 3 m.	7,0 mg	4ème heure	24 h.	+ 27,6 mg

(x) "Concentration maximale" indique la quantité de "C.P.S." la plus élevée parmi les différentes tranches urinaires de 4 heures

(xx) de la 8ème heure à la 32ème heure après l'injection I.M. d'ACTH-Phosphate de Zinc.

- Δ(CPS) moyen = 39,6 mg pour 24 heures (8ème à 32ème heure)

d) Avec 160 U.I.-"concentration maximale" moyenne = 8,22 mg (20ème à 24ème heure)

- Δ (CPS) moyen = 36,7 mg pour 24 heures (8ème à 32ème heure)

Malgré le petit nombre de cas, il apparaît clairement que la stimulation par 120 U.I. donne une réponse plus intense qu'avec 80 U.I. et qu'elle peut être considérée comme maximale, la stimulation par 160 U.I. ne donnant pas de résultats supérieurs, ni pour la "concentration maximale", ni pour le Δ d'excrétion correspondant à "l'aire maximale" ni même pour la durée de cette aire.

Une critique pouvait être faite à cette étude comparative de l'excrétion des C.P.S. selon la dose d'ACTH-Zn injectée, à savoir que les enfants ne sont pas les mêmes dans les quatres groupes. Aussi cinq enfants furent-ils soumis à des stimulations différentes, un intervalle de temps suffisant étant respecté entre chaque épreuve, au minimum une semaine.

Les résultats de tests pratiqués sur ces 5 sujets sont résumés dans le tableau II. Il en ressort que la "concentration maximale" n'offre pas de différences très notables, que la dose injectée soit de 40, 80, 120 U.I. Par contre, il se confirme qu'avec 80 et 120 U.I. la durée de l'aire maximale est de 24 heures environ (8ème à 32ème heure) La similitude des durées reflétant sans doute un temps de résorption égal pour ces deux doses d'injection, alors qu'avec

40 U.I. l'aire n'est que de 12 heures en moyenne.

Un choix entre les deux doses de 80 et 120 U.I. restait difficile à faire. C'est finalement la dose de 80 U.I. (chez les enfants de plus de 2 ans) qui fut retenue, car si la stimulation ainsi obtenue n'est pas rigoureusement maximale, elle est du moins à peu près constante entre la 8ème et la 32ème heure, ce qui permet d'apprécier la capacité fonctionnelle de la cortico-surrénale, comme en témoigne rapidement l'étude de l'évolution avec l'âge du Δ (CPS) obtenu avec cette stimulation.

Volontairement, seule l'excrétion des C.P.S. a été prise en considération dans l'étude de la dose d'ACTH à injecter et de l'horaire du recueil urinaire, comme étant la plus significative de la réponse adrénocorticale chez des sujets normaux. L'étude de l'excrétion des 17-CO.S a cependant été menée parallèlement. Il ressort des résultats obtenus que :

- la "concentration maximale" moyenne :
  1,83 mg (en 4 heures) pour 40 U.I.
  1,44 mg (en 4 heures) pour 80 U.I.
  2,44 mg (en 4 heures) pour 120 U.I.

- "l'aire maximale" débute : à la 8ème heure
  à la 8ème heure pour 50 U.I.
  à la 4ème heure pour 80 U.I.
  à la 8ème heure pour 120 U.I.

- la durée de "l'aire maximale" est beaucoup plus grande que pour les C.P.S. puisque avec 80 et 120 U.I. il n'a pas été possible de fixer la limite de cette aire qui dépasse 48 heures.

En outre, il est clair que le Δ des "17-CO.S" est beaucoup plus faible que celui des "C.P.S." que les résultats diffèrent peu d'une dose d'injection à l'autre, ce qui confirme que l'établissement de la technique du test en fonction de l'excrétion des C.P.S. était préférable. Le choix des 80 U.I. n'appelle d'ailleurs aucune objection lorsque l'on considère la réponse androgénique.

B/ Etude du mode d'introduction de l'ACTH-Retard

Les résultats du test chez 129 enfants normaux (obtenus avec injection intra-fessière de 80 U.I. d'ACTH-Zn chez les enfants de plus de 2 ans, 40 U.I. chez les enfants de mois de 2 ans) font apparaître des variations d'excrétion assez larges entre certains enfants d'âges voisins.

Bien que ces variations traduisent sans doute, en grande partie, des différences morphologiques entre les enfants et des différences de "capacité de réponse" à l'ACTH entre cortico-surrénales par ailleurs normales, il y a cependant lieu de se demander si des réponses faibles ne sont pas parfois dues à une résorption défectueuse ou à une inactivation tissulaire relative de l'ACTH-retard.

C'est la question que se posent également M.F. JAYLE, J. DECOURT et collaborateurs (38) dans une étude comparative entre l'ACTH endo-veineux et l'ACTH-retard chez l'adulte. Chez les enfants obèses, il se semble pas douteux que l'injection dans le biceps (un peu douloureuse)doive être préférée à l'injection intra-fessière, tout en sachant le risque d'inactivation relative dans une masse

TABLEAU I

STIMULATIONS DIFFERENTES CHEZ UN MEME SUJET

Nom - Age	ACTH-Zn injecté	Concentration maximale des "CPS"	Début de l'aire maximale	Durée de l'aire maximale	Δ des "CPS" de la 8ème à la 32ème heure
N. Lucien (11 a.) (non pubère)	80 U.I.	6,5 mg	12ème h.	16 h.	+ 22 mg
	120 U.I.	8,3 mg	16ème h.	20 h.	+ 31 mg
B. Patrick 11 ans ½ (non pubère)	40 U.I.	10,7 mg	12ème h.	16 h.	+ 38,2 mg
	80 U.I.	10,2 mg	16ème h.	20 h.	+ 38,2 mg
	120 U.I.	11,10 mg	16ème h.	20 h.	+ 42,5 mg

B. Gérard 14 a. 3 m (non pubère)	40 U.I.	6,5 mg	4ème h.	16 h.	+ 19,8 mg
	I20 U.I.	10,5 mg	4ème h.	28 h.	+ 25,5 mg
S. Michel 15 ans (pubère)	40 U.I.	7,6 mg	4ème h.	8 h.	+ 9,7 mg
	80 U.I.	7,1 mg	4ème h.	24 h.	+ 25,9 mg
B. Manuel 15 a. 10 m. (pubère)	80 U.I.	8,2 mg	12ème h.	28 h.	+ 32,5 mg
	I20 U.I.	11,7 mg	8ème h.	24 h.	+ 55,4 mg

musculaire peu développée. Chez les enfants non obèses, les réponses faibles ont été dans quelques cas vérifiées par un test endoveineux : la bonne concordance obtenue prouve la bonne résorption habituelle de l'ACTH-Phosphate de Zinc. Il n'en demeure pas moins qu'en présence d'une réponse faible paradoxale, un deuxième test, au besoin endoveineux, serait nécessaire avant de conclure à une insuffisance surrénalienne.

C/ Etude de la représentation des résultats de la stimulation

Tout au long de cet exposé, le chiffre considéré comme représentatif de la réponse adréno-corticale est l'augmentation absolue de l'excrétion en 24 heures des "C.P.S." ou des 17-co-stéroïdes, appelée Δ (CPS) ou Δ(17-CO.S.). Il est évidemment possible de choisir comme "variable" l'excrétion totale des métabolites après stimulation, dont il serait possible d'établir la "moyenne normale" pour chaque âge (dans les conditions choisies) ou encore la variation de l'excrétion de base en % comme cela a été fait dans de nombreux tests à l'ACTH. Mais l'excrétion totale après stimulation paraissait trop liée, a priori, à l'excrétion de base et pouvait n'avoir qu'une signification peu différente de celle-ci : en effet, contenant en elle-même la variable "excrétion de base" elle est a priori assez élevée lorsque l'excrétion de base est élevée et assez basse lorsque l'excrétion de base est faible : le Δ absolu d'excrétion après stimulation ou la variation en % (100 x Δ /base) paraissaient plus indépendants des chiffres de base. Finalement, c'est le Δ absolu qui a été choisi comme plus susceptible de faire apparaître les variations de "sensibilité"

à l'ACTH.

Récemment, et ultérieurement à ce choix, GOLDZIEHER et LAITIN (39) ont comparé "mathématiquement" les différentes manières d'exprimer les résultats d'un test à l'ACTH chez un groupe de personnes atteintes d'hirsutisme simple. Ils ont étudié les "17-CO.S" neutres totaux et les "C.P.S." avant et après ACTH endo-veineux ; considéré les 8 variables constituées par les excrétions de base (24 heures), les excrétions totales après stimulation, les augmentations absolues d'excrétion et les augmentations en %; enfin, cherché quels étaient entre ces grandeurs les "coefficients de corrélation", calculés à partir des moyennes et des écarts type de chaque variable. Or, le résultat de ces recherches fut que le coefficient de corrélation était presque nul (0,05) entre l'excrétion de base des "17-CO.S" et le Δ absolu des mêmes "17-CO" alors qu'il est de -0,15 entre l'excrétion de base et la variation en % et de 0,61 entre l'excrétion de base et l'excrétion totale après stimulation. Ainsi pour les 17 CO.S il y a une indépendance presque totale entre l'excrétion de base et le Δ absolu après ACTH, une répartition statistique différente de ces deux grandeurs pour une population donnée, de sorte que l'exploration dynamique de la fonction androgénique des surrénales par l'ACTH avec les résultats exprimés en Δ absolu, apporte réellement un renseignement nouveau sur l'état de cette fonction, par rapport à la seule détermination de l'excrétion de base des 17-céto-stéroïdes.

D/ Signification hormonologique des dosages adoptés

Ce point n'apparaît pas sans importance

pour l'interprétation du test :

1 - Le dosage des chromogènes Porter-Silber totaux (C.P.S.) rend compte chez le sujet normal, de l'ensemble "THE, THF, Allo-THF, Allo-THE, E, F" excrété, c'est-à-dire, comme il a été exposé au chapitre III, de plus de 50 pour 100 des métabolites urinaires du cortisol (F). Le dosage des C.P.S. totaux est donc un excellent moyen d'investigation de la production du cortisol (fonction métabolique de la cortico-surrénale). Il a cependant ses limites : il ne donne pas de renseignements sur les proportions d'urocortisol (THF) et d'urocortisone (THE) dont la connaissance n'est pas dénuée d'intérêt dans l'étude des troubles surrénaux, le rapport THE/THF, normalement supérieur à 1, devenant plus petit que 1 dans certains états pathologiques, maladie de Cushing par exemple. Le dosage des chromogènes P.S. totaux ne donne pas non plus de renseignements sur l'état de la fonction liée au carbone en position 11, dosant indifféremment les tétrahydrodérivés de "F" et ceux du 11-désoxycortisol (composé "S") rencontré dans certains cancers surrénaux et dans l'hyperplasie surrénale congénitale. Mais il suffit pratiquement toujours à confirmer les données de la clinique et même si, dans certains cas, le chromatogramme paraissait préférable, il ne semble pas que les autres modalités de ce test puissent en être affectées, qu'il s'agisse de l'horaire du recueil des urines ou de la dose d'ACTH à injecter.

2 - Dosage des 17-céto-stéroïdes neutres totaux

Ses insuffisances comme moyen d'exploration de la fonction androgénique des surrénales sont connues depuis longtemps. A titre

d'exemple, rappelons que dans leur étude sur l'élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant, avec statistique de 734 cas, M. LELONG, M.F. JAYLE, R. SCHOLLER, P. CANLORBE, P. BORNICHE et Mme SPZER (37) ont montré que les garçons en période de puberté (12 à 15 ans) n'éliminaient pas davantage de 17-co-neutres totaux que les filles du même âge : ils en déduisaient un certain balancement à cet âge entre les fonctions androgéniques testiculaire et surrénalienne, dont le dosage de base des 17-céto-stéroïdes neutres totaux est incapable de rendre compte.

C'est précisément l'intérêt des tests dynamiques de permettre l'exploration en quelque sorte "séparé" des endocrines productrices des 17-céto-stéroïdes neutres : test à l'ACTH pour l'exploration des androgènes surrénaux ; test à la dexaméthasone + gonadotrophine pour l'exploration de la fonction de Leydig du testicule.

-:-

CHAPITRE V

-:-

RESULTATS DU TEST CHEZ

129 ENFANTS NORMAUX

-:-

Les résultats du test chez 129 enfants normaux, âgés de 2 mois à 17 ans, sont traduits sur les figures VI et VII. Sur la figure VI est porté en abscisse, l'âge de 2 ans en 2 ans en ordonnée, le Δ (CPS) exprimé en mg par 24 heures. Sur la figure VII en abcisse l'âge, de 2 ans en 2 ans, en ordonnée, le Δ (17-CO.S) en mg par 24 heures. La courbe en trait plein représente les valeurs moyennes pour chaque âge.

L'examen de ces deux graphiques appelle diverses remarques :

- le tracé du Δ (CPS) moyen augmente d'une façon à peu près linéaire avec l'âge, l'influence de la puberté étant pratiquement nulle.

- le tracé du Δ (17-CO.S) réalise trois tronçons : de 2 mois à 8 ans, la réponse de la fonction androgénique augmente assez régulièrement et faiblement. A partir de 8 ans, il y a une augmentation franche de la réponse jusqu'à environ l'âge de 15 ans, où l'on note une vitesse encore accrue du développement de la fonction.

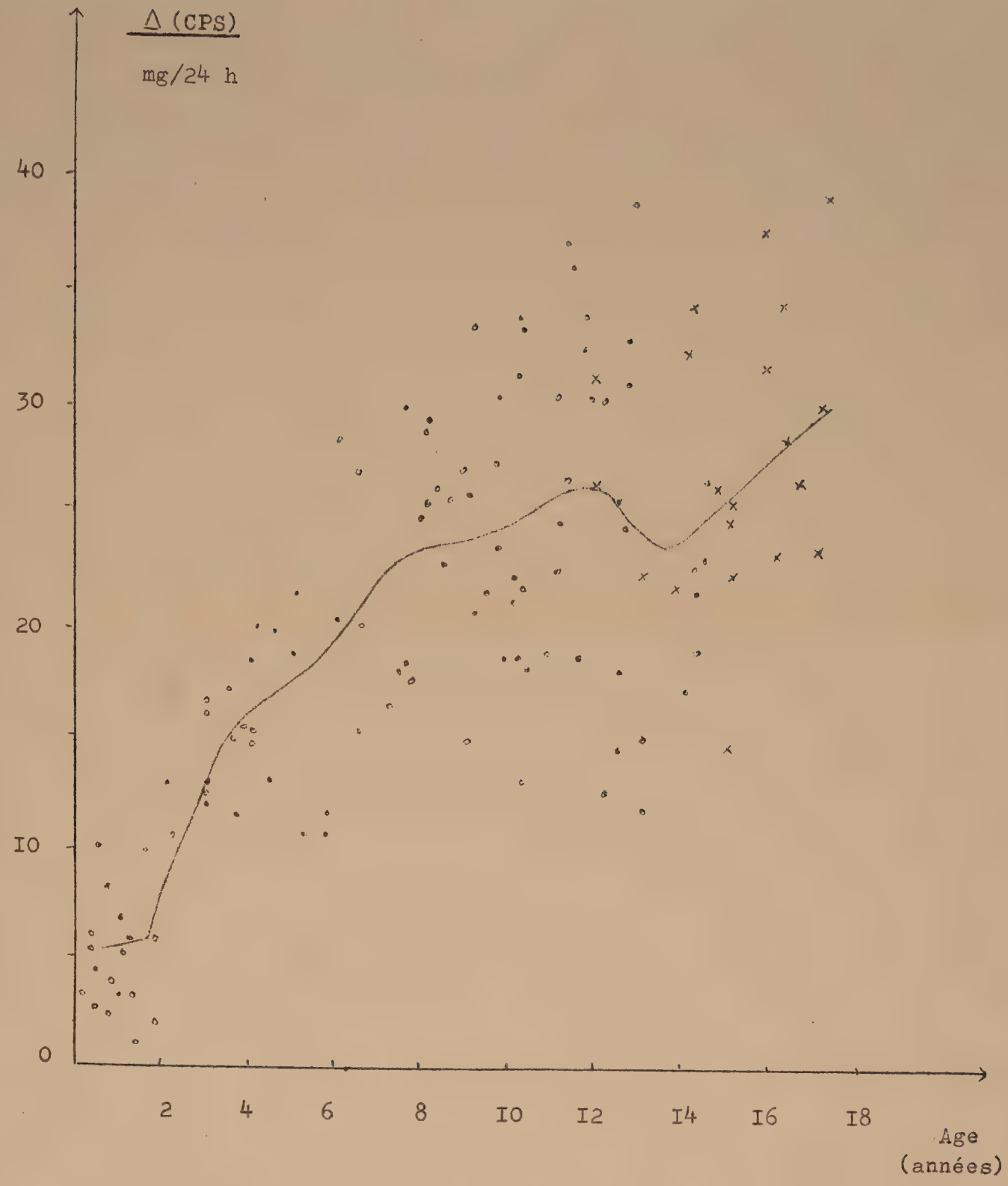


Fig. VI

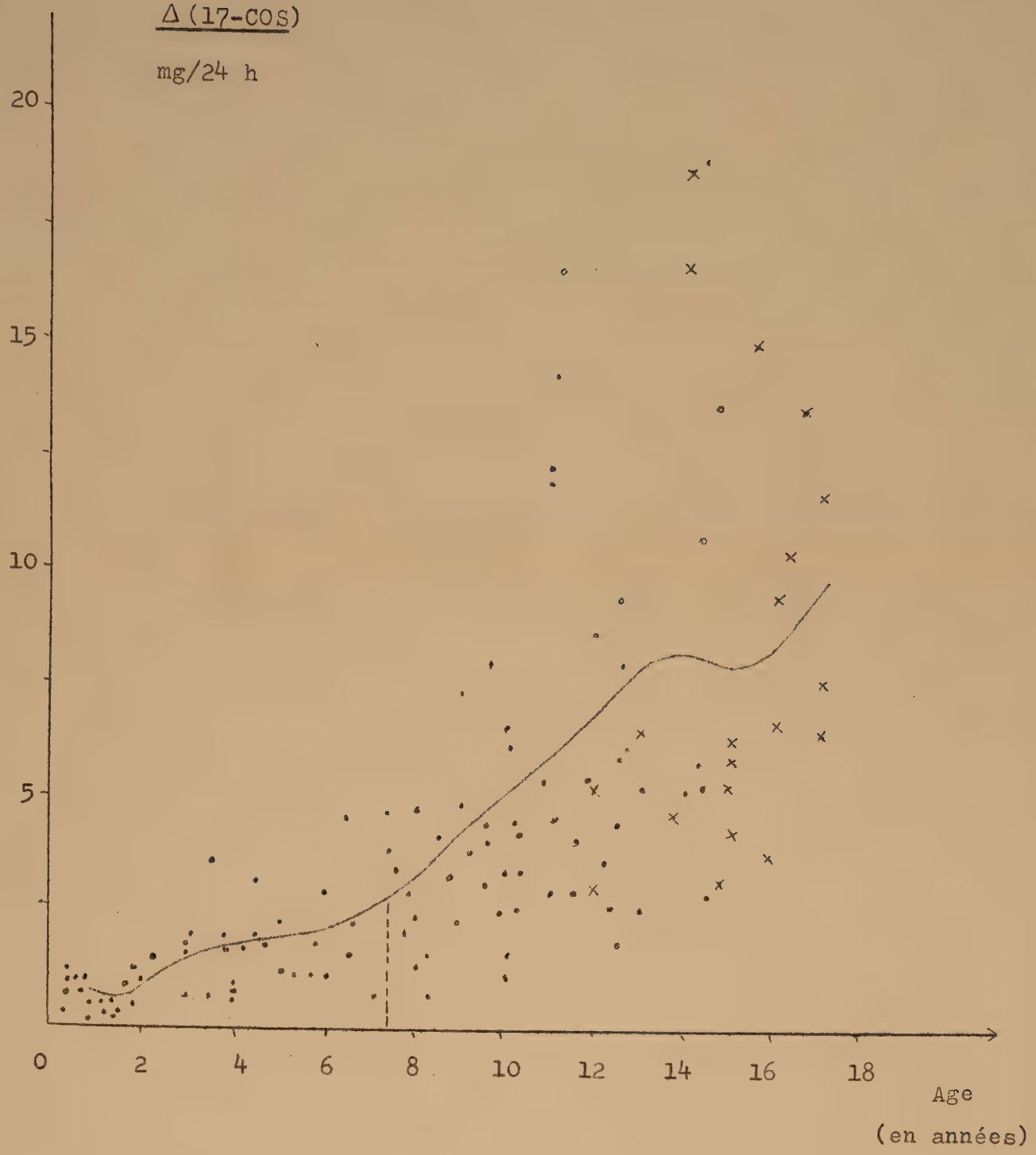


Fig. VII

TABLEAU IV

Δ moyen des 17-céto-S. neutres et des "C.P.S." (en mg/24 heures) et rapport : $\frac{\Delta\ (CPS)}{\Delta\ (17.CO)}$

Age	Nombre de cas	Δ (17-céto-S.) Moy. et extrêmes		St.	Δ ("C.P.S.") Moy. et extrêmes		St.	$\frac{\Delta\ (CPS)}{\Delta\ (17.CO)}$
I mois à 2 ans	19	+ 0,6 (+0,3 à +1, 26)	0,35		+ 5 (+ 1 à + 10)	2,49		= 8
II ans à 8 ans	35	+ 1,9 (+0,7 à +4,8)	1,09	I - II 6,2	+ 16,8 (+10,5 à + 30)	16,84	I - II 11,94	= 8
III ans à 14 a. ½ ans signes de berté)	54	+ 5,7 (+0,7 à + 16,5)	3,47	II-III 7,5	+ 24,8 (+ 11,7 à +37,5)	6,66	II-III 6,4	= 4
IV çons avec si- s de puberté ans à 17 ans)	10	+ 7,7 (+ 3,8 à + 13,5)	3,12	III-IV 1,7	+ 28,1 (14,7 à +39,4)	9,54	III-IV 1,6	= 3,6
V les pubères à 17 ans)	11	+ 10	4,97	III-IV 2,7 IV-V 1,34	+ 28,2	5,47	III-V 1,8 IV-V 0,55	= 2,8

Δ = excrétion des stéroïdes entre la 8ème et la 32ème h. après l'injection d'ACTH-Zn diminuée de l'excrétion de 24 h. avant l'injection.

St = Comparaison du Δ moyen, d'une tranche d'âge à la suivante (test statistique de Student)

- il n'y a donc pas de parallélisme entre l'évolution des fonctions métabolique et androgénique de la cortico-surrénale avec l'âge.

Ce dernier fait est également mis en évidence lorsque l'on groupe les enfants en différentes tranches d'âge et que l'on compare, pour chacune des deux fonctions les Δ de deux tranches consécutives (test statistique de Student) : Tableau IV pour les C.P.S., le Δ absolu moyen, égal à + 5 mg de 2 mois à 2 ans, atteint 16,8 mg de 2 à 8 ans, 24,8 mg de 8 à 14 ans pour les enfants non pubères et progresse peu de 14 à 17 ans malgré l'apparition de la puberté. Pour les androgènes, le Δ moyen passe de 1,9 mg pour la tranche de 2 à 8 ans à 5,7 mg, soit le triple, au-dessus de 8 ans et cela malgré l'absence de toute manifestation clinique de puberté : lors de la puberté, un nouveau palier est obtenu, plus fort chez les filles que chez les garçons (+ 10 mg et + 7,7 mg)

Il semble donc bien que survienne vers l'âge de 8 ans une puberté cortico-surrénalienne sans signes cliniques, celle que F. ALBRIGHT (40) appelle "adrenarch". Certes l'accélération du développement de la fonction androgénique des surrénales, vers 8 ou 9 ans pouvait déjà être notée sur l'excrétion de base des 17-céto-stéroïdes neutres : constatée dans les deux sexes par ZEISEL H. et collaborateurs (41) par N.B. TALBOT et collaborateurs (42), par M. LELONG, M.F. JAYLE et collaborateurs (37), elle a également été mise en évidence chez nos 129 enfants (Fig. VIII et IX). Mais il semble encore plus probant, pour la réalité de cet "adrenarch", de constater que l'accélération

persiste pour le surplus d'androgènes provoqué par une stimulation <u>adréno-corticale</u> par l'ACTH.

- Pour juger de l'activité de la cortico-surrénale, le Δ des métabolites a été rapporté à l'unité de surface corporelle, et les quotients obtenus : $\frac{\Delta(CPS)}{S\ (m^2)}$ et $\frac{\Delta(17\ CO.S)}{surface\ (m^2)}$ ont été étudiés en fonction de l'âge (Fig. X et XI).

Pour les CPS, il apparaît alors clairement que le rapport $\frac{\Delta(CPS)}{surface}$ atteint son maximum (égal à 27) entre 3 et 4 ans et qu'il le conserve jusqu'à 8 ans, c'est-à-dire durant la phase de la vie où la croissance en taille est le plus rapide. Il semble donc exister une relation entre la croissance de l'organisme de l'enfant et celle de l'activité métabolique des surrénales.

Pour les androgènes, le tracé n'indique pas, au contraire de rapport net entre la croissance de l'organisme et celle de la fonction androgénique des surrénales.

-:-

Fig. VIII

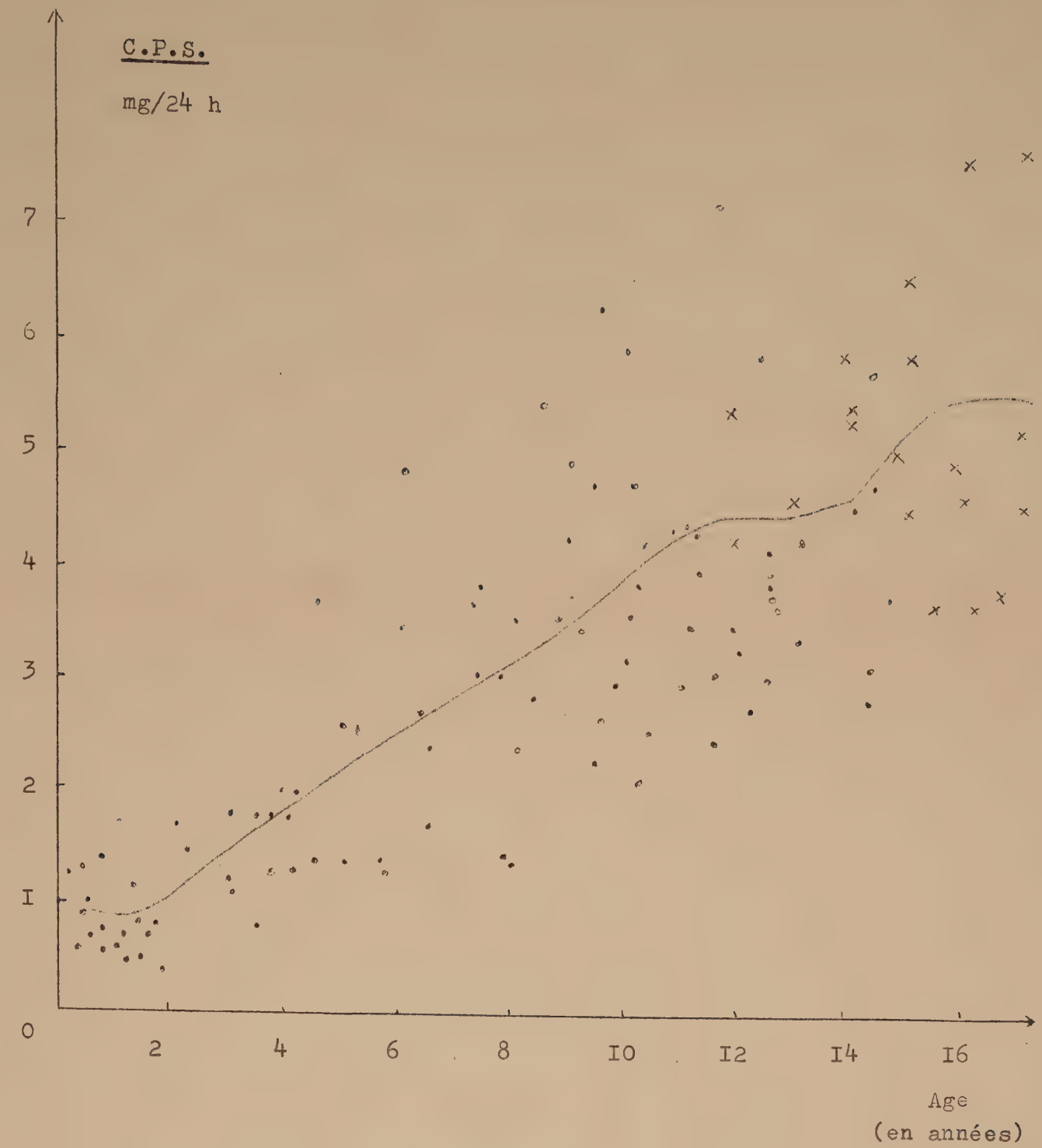


Fig. IX

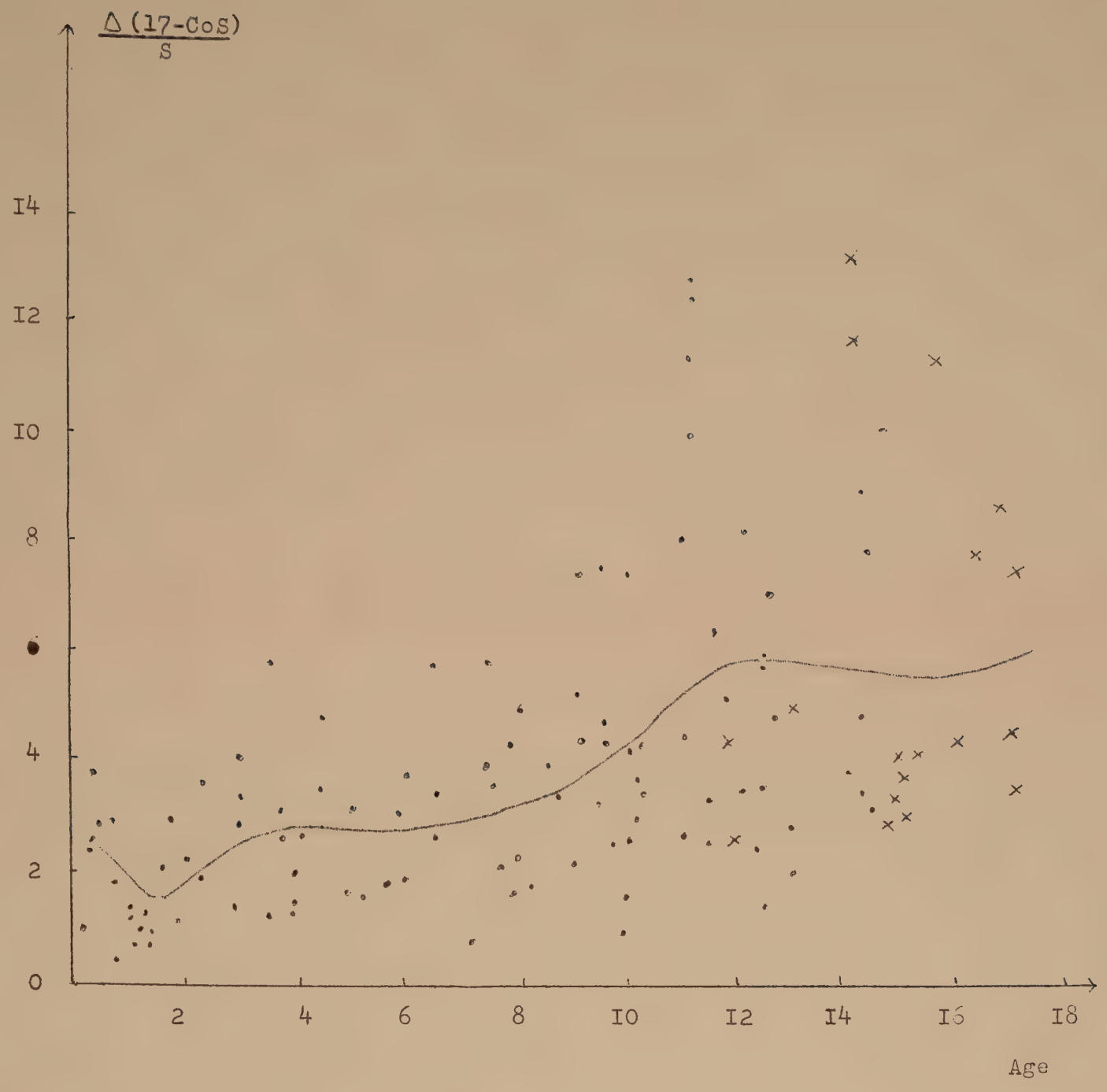


Fig. XI

CONCLUSIONS

-:-

1 - Le but du travail que nous présentons est la réalisation d'un test d'exploration dynamique de la cortico-surrénale chez l'enfant, simple et d'application clinique facile : il est indéniable qu'avec la solution retard d'ACTH-Phosphate de Zinc on parvient à une stimulation correcte avec une seule injection intra-musculaire ; c'est cette technique que nous avons adoptée à la Clinique de Puériculture de Paris.

2 - Nous avons déterminé la dose d'ACTH-Phosphate de Zinc nécessaire à une stimulation maximale : elle est de 120 à 160 U.I.

3 - La dose de 80 U.I. est suffisante pour obtenir une stimulation à peu près maximale, sensiblement constante entre la 8ème et la 32ème heure après l'injection, sensiblement identique chez des enfants de même âge : c'est cette dose qui a été retenue dans l'étude portant sur 129 enfants.

4 - La fonction métabolique de la cortico-surrénale, explorée par le Δ des chromogènes Porter-Silber (C.P.S.) donne une réponse qui croît de façon pratiquement linéaire en fonction de l'âge, tout comme les C.P.S. de base. Rapporté à l'unité de surface corporelle le

Δ(CPS) indique un palier maximum de l'activité métabolique entre 2 ans et 8 ans période de la vie où la croissance est le plus rapide.

5 - La fonction androgène, explorée par le Δ des 17-céto-stéroïdes urinaires neutres, présente avec l'âge un développement non parallèle à celui de la fonction métabolique : lent de 2 mois à 8 ans, il est plus rapide de 8 ans à 13 ans, pendant la période prépubertaire, confirmant que la puberté cortico-surrénalienne ("adrenarch") précède la puberté gonadale.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : M. LELONG

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - M. LELONG, M.F. JAYLE, P. CANLORBE, R. SCHOLLER, P. BORNICHE
"L'exploration par l'ACTH de la corticosurrénale de l'enfant normal. Etude portant sur 142 cas".
Sem. Hôp. Paris, Ann. Ped. 33, n° 42, 7, 1957.

2 - M. LELONG, M.F. JAYLE, R. SCHOLLER, P. BORNICHE, P. CANLORBE, H. ROURE
Sem. Hôp. Paris Ann. Ped. 34 n° 49, 10, 1958

3 - Henri ROURE
Thèse Paris 1958

4 - THORN G.W., P.H. FORSHAM, F.T.G. PRUNTZ A.G. HILLS
"A test for adrenal cortical insufficiency"
J.A.M.A. 137 : 1005 (1948)

5 - RENOLD A.E., D. JENKINS, P.H. FORSHAM, G.W. THORN
"The use of intraveinous ACTH"
(J. Clin. Endoc. and Metab. 12 : 763 (1952)

6 - G.W. THORN
"Measurement of adrenal corcical function"

J. Clin. Endocr. and Metab. 13 : 614, 1953)

7 - PORTER C.C. and R.H. SILBER
J. Biol. Chem. 185 : 201, 1950

8 - BAYLISS R.I.S. and A.W. STEINBECK
British Medical J. (1954). 1 : 486

9 - FILIPPIN de J. and I.I. YOUNG
N.E.J. of Med. 257 : 1 (1957)

10 - K. EIK-NES, A.A. SANDBERG, F.H. TYLER and SAMUELS L.T.
J. Clin. Endocr. and Metab. 18, 882 (1958)

11 - M.F. JAYLE, J. DECOURT, J.P. RICHARD, R. SCHOLLER et F. VEYRIN-FORRER
Path. et Biol. 7 : 957 (1959)

12 - E. WENNING
"The effect of ACTH during the neonatal period"
Proc. of the 1st clinical ACTH conference, p. 25 (1950)

13 - H. SEBOUK
La cortico-surrénale du nouveau-né. Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires
(Thèse, Paris 1955)

14 - M. BOGIN et collaborateurs
"Effect of corticotropin on activity of adrenal cortex of newborn boy"
Am. J. Dis. Child 89 : 599 (1955)

15 - ULSTROM R.A., E. COLLE, J. BURLEY and GUNVILLE R.
J. of Clin. Endocr. and Metab. 20 : 1066 (1960)

16 - F. FERRAZINI et collaborateurs
"Funkions preunlung der Kindlichen Nebennieren rinde in 48 stunder. Test mit adrenocorticotropin hormon"
(Helvet Paediatr. Acta 7 : 60,1952)

17 - BIAGIO CARLETTI et A. de BARBIERI
"Ricerche sopra l'azione dell'ACTH sulla escrezione dei 17 ceto e degli 11-ossisteroïdi e sulla crasiematica nei primi mesi di vita"
Minerva Pediatrica 5 : 1067 (1953)

18 - SPECHLER et VESTERDAL
"Adreno-cortical response to ACTH cortisone and ascorbic acid in children. A comparison with results obtained in adults"
Acta Endocr. 12 : 207 (1953)

19 - R. ELY, R. RAILE and V.C. KELLY
"Studies of 17 hydroxy corticosteroïds. Evaluation of a standard ACTH 17 hydroxy-corticostéroïd response test in children.
Pediatrics 13 : 403 (1954)

20 - GARDNER L.I.
"Adrenal function in infants and children symposium"
New-York 1956 (Grune and Stratton éd)

21 - M. LELONG, M.F. JAYLE et collaborateurs
(cf. référence 2)

22 - ZEFFARONI A., O. MECHTER et al. (1951)

23 - WERBLER H., G.W. LE ROY
Ann. Soc. 76, 5260 (1954)

24 - HURD et coll.
Recent Progr. in Horm. Research.
12 : 45 (1956)

25 - HAYNES and BERTHET
J. Biol. Chem.
225 : 115 (1957)

26 - HAYNES and BERTHET
J. Biol. Chem.
233 : 1220 (1958)

27 - KORITZ (S.B.) and PERON (F.G.)
J. Biol. Chem.
230 : 343 (1958)

28 - DORFMAN (R.I.) and UNGAR (F.)
"Metabolism of steroïd hormons"
Burgess, Minneapolis (1953)

29 - DORFMAN (R.I.)
Ciba Foundation Colloq. Endocr.
(London) 12 : 70 (1958)

29 bis - JAILER (J.W.) GOLD et al.
J. Clin. Invest.
34 : 1639 (1955)

29 ter - BLOCH (E.), DORFMAN (R.I.)
and PINCUS (G.)
"Conversion of acetate to
C 19-steroïds by human adrenal gland
slices".
J. Biol. Chem., 224 : 737 (1957)

30 - GALLAGHER (T.F.)
Harvey lectures.
52 : 1 (1958)

31 - BRADLOW and GALLAGHER (T.F.)
J. Clin. Endocr. and Metab.
19 : 1575 (1959)

32 - FUKUSHINA, BRADLOW, HELLEMAN, ZANNOFF and GALLAGHER
J. Biol. Chem., 235 : 2246 (1960)

33 - JAYLE (M.F.) GRUPY (O.) et SCHOLLER (R.)
"Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires"
Sem. Hôp. Paris (Arch. Biol. Med)
33, n° 4 (1957)

34 - SILBER (R.H.) and PORTER (C.C.)
"The determination of 17-21 dihydroxy 20 céto-steroïds in urine and plasma"
J. Biol. Chem., 210 : 923 (1954)

35 - SCHOLLER (R.), BUSIGNY (M.) et JAYLE (M.F.)
"Le dosage des 17-21 dihydroxy 20 céto-stéroïdes par la technique de Silber et Porter"
Sem. Hôp. Paris (Arch. Biol. Med.)
33, n° 2 (1957)

36 - FOLIN (O.)
"On the determination of creatinine and creatine in urine"
J. Biol. Chem., XVII : 469 (1914)

37 - M. LELONG, M.F. JAYLE, R. SCHOLLER, P. CANLORBE, P. BORNICHE et Mme SPZER
"Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant. Statistique portant sur 734 enfants".
Annales Pédiatr. de la Sem. Hôp. Paris, 33, n° 42/7 (1957)

38 - M.F. JAYLE, J. DECOURT et coll.
Path. et Biol., 7 : 957 (1959)

39 - GOLDZIEHER J.W. and LAITIN H.
Evaluation of the pituitary adrenal axis in simple hisrutism
J. of Clin. Endocr. and Metab.
20 : 967 (1960)

40 - ALBRIGHT (F.)
"The effect of hormones on osteogenesis in man"
Rec. Pro. in Horm. Research.
I : 293 (1947)

41 - ZEISEL (H.), ENGEL (W.) et PRESSLER (M.)
Neutralen C 17 ketosteroïde in Hern des Kindes.
Zeits. fur Kinderheilkunde
72 : 682 (1953)

42 - TALBOT (N.B.), SOBEL (E.M.)
Mac ARTHUR (J.W.) and CRAWFORD (J.D.)
"Fonctionnal endocrinology from birth through adolescence"
Harvard Univ. Press.,
Cambridge (Massachussets), 1952

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-